Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin
(Leiter: Geh. Med. Rat Prof. Dr. L. Brieger) und der
Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen
Institutes der Universität Berlin
(Vorsteher: Privatdozent Dr. A. Bickel).

Experimentelle Untersuchungen an Tieren zur Kenntnis der Wirkungen des Abyssinins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

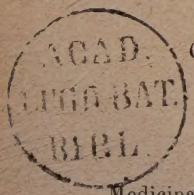
in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der Universität zu Leipzig



vorgelegt von

William Kölle,
Medicinal-Praktikant und Assistent an der hydrotherapeutischen
Anstalt der Uuiversität Berlin.

Leipzig.
Druck von Bruno Georgi
1906.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 27. Juli 1906.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Boehm.

Meinen lieben Eltern.

In der Entwicklung der medizinischen Wissenschaft hat die Erforschung einmal der Physiologie, dann der Pathologie des Herzens und des Kreislaufes stets eine der bedeutendsten und wichtigsten Rollen gespielt. Exakte, experimentelle, naturwissenschaftliche Untersuchungen haben unsere Kenntnisse in den letzten Jahrzehnten ungemein gefördert. Ueber manche diesbezügliche Fragen wogt jedoch noch ein heisser Kampf der Meinungen und schwer ist es, zu sagen, wann eine vollkommene Einigung der Forscher zu erwarten ist.

Trotzdem also auch noch heutigen Tags manche Frage auf physiologischem, wie auf pathologischem Gebiet der Beantwortung harrt, sind Pharmakologen und Mediziner von jeher bestrebt gewesen, Mittel, einmal zur Verhütung, dann zur Heilung pathologischer Vorgänge am Herzen zu finden, was ja bei der eminenten Lebenswichtigkeit des Organs nicht Wunder nehmen kann. Um das zu erreichen, sind verschiedene Wege eingeschlagen worden, und gerade diese Forschungen haben zu der Erkenntnis geführt, dass man, auf die Empirie allein gestützt, nicht immer zum Ziele gelangen kann. Da es sich bei unseren sogenannten Herzmitteln vor allem um starke Gifte handelt, hat sich gerade hier das exakte Tierexperiment als durchaus notwendig erwiesen. Wenn nun auch das Tierexperiment bis jetzt noch nicht ein Herzmittel gezeitigt hat, das

unsere Wünsche vollauf befriedigt, darf man den Wert desselben durchaus nicht herabsetzen. Wir haben demselben nicht allein manches praktisch Wertvolle zu verdanken, sondern es sind gerade die mit den Herzgiften an Tieren vorgenommenen Untersuchungen gewesen, die nicht unerheblich dazu beigetragen haben, unsere Kenntnisse der physiologischen Eigenschaften des Herzens sowohl wie des Kreislaufes zu erweitern.

Dass es bis jezt nicht gelungen ist, ein Herzmittel zu finden, auf dessen Wirksamkeit man sich absolut verlassen kann, und das alle unwillkommenen Nebenwirkungen vollkommen ausausschliesst, dafür spricht am allerdeutlichsten der Umstand, dass man heute vielleicht mehr als je bestrebt ist, ein solches ausfindig zu machen.

Es sind im besonderen die Herzgifte, die im Hinblick auf eine etwaige Verwendung als Heilmittel vielfach in ihren physiologischen Wirkungen durch das Tierexperiment geprüft worden sind. In der grossen Menge dieser Untersuchungen nehmen diejenigen der Digitalin-Gruppe wohl den grössten Platz ein.

Es sind nun gerade in letzter Zeit gewisse Beziehungen sowohl in chemischer als in physiologischer Hinsicht zwischen dem Digitalin und den Pfeilgiften betont worden, und es hat das gerade neuerdings in erhöhtem Masse das Augenmerk auf die Pfeilgifte gelenkt und zu verschiedenen Untersuchungen der physiologischen Wirkungen derselben geführt.

Auch das Abyssinin hat nach dieser Richtung eine Bearbeitung erfahren. R. Freund hat es in einer Arbeit mit einigen Digitalispräparaten verglichen, ist aber auf die physiologischen Wirkungen des Abyssinins selbst nur wenig eingegangen.

Von der Voraussetzung ausgehend, dass eine genauere Prüfung der Wirkungen des Abyssinins eine willkommene Be-

reicherung unserer Kenntnisse von den Pfeilgiften überhaupt darstellen würde, ferner aber auch um festzustellen, wie weit das Abyssinin für eine etwaige Verwendung als Heilmittel geeignet erscheint, wurde dieses Gift Gegenstand der Untersuchungen deren Ergebnisse im Folgenden mitgeteilt werden sollen.

Für die angestellten Versuche wurde das Gift in der Form verwandt, in welcher es die Wilden Ostafrikas zur Vergiftung ihrer Pfeile benutzen. Mit Absicht wurde gerade das Rohgift so wie es die Wilden gebrauchen, in nicht gereinigtem Zustande gewählt, denn es liegt die Vermutung nahe, wie auch von M. Krause in seiner Arbeit über vergleichende Untersuchungen, über Pfeilgift-Glykoside und andere Glykoside der Digitalis-Gruppe (Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therap. Bd. I 1905) hingewiesen worden ist, dass die Glykoside nicht als solche in den Pflanzen frei vorhanden sind, sondern dass sie noch mit anderen Körpern zu einem grösseren Molekül vereinigt sind. Erst durch das Bestreben mit Hilfe von Chemikalien die Körper zu isolieren, tritt eine Spaltung des grösseren Moleküls ein. So hat Krause z. B. darauf hingewiesen, dass das Digitalisinfus und Digitalispulver eine andere Wirksamkeit entfaltet, als wie die Digitalis-Glykoside in verschiedenen Mischungen.

Das von uns verwandte Abyssinin ist gesammelt von Hauptmann Merker auf einer Expedition in Ostafrika und es stammt von einer Acocanthera, wahrscheinlich der Acocanthera Abessynica. Denn Brieger und Krause, die die Acocanthera von verschiedenen Standorten untersucht haben (Blätter, Früchte und Holz) fanden, dass die Acocanthera Abessynica niemals krystallisierte Glykoside enthält im Gegensatz zu Acocanthera-Schimperi und Deflersii, sondern amorphe Glykoside.

Das Rohgift, das eine schwarz-braune, theerige Masse

darstellt, wurde mit nur wenig erwärmtem Wasser gelöst. In Lösung bildet es gleichfalls eine schwarz bis rotbraune, sehr aromatisch riechende Flüssigkeit. Von R. Freund ist bei seinen schon oben erwähnten Versuchen ebenfalls das Rohgift benutzt worden. In seiner nur sehr kurzen Arbeit ist er immerhin zu einigen beachtenswerten Resultaten gelangt. Er sagt: „Das Abyssinin zeigt im Beginn seiner Einwirkung auch eine Digitalis ähnliche Wirkung, indem die Pulse etwas langsamer werden und die Systole sich um eine Kleinigkeit verlängert ($^1/_3$ Sekunde), doch tritt keine sichtbare tonisierende Wirkung auf das Herz ein. Sehr bald tritt eine Verkürzung der Systole und eine Verlängerung der Diastole ein, schon bei 3 Tropfen und einer Einwirkung von 15 Minuten. Führt man noch einen weiteren Tropfen in den Lymphsack ein, so werden die Pulse unregelmässig, wobei sich auch zunächst eine Gruppenbildung bemerkbar macht, in dem eine schwächere mit einer stärkeren Herzaktion abwechselt. Schliesslich werden die Kontraktionen immer schwächer, so dass sie den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen und das Herz bleibt stehen. Bei direktem Aufbringen aufs Herz kommt die Wirkung viel schneller zu Stande, besonders die lähmende Wirkung auf den Herzmuskel. Man beobachtet dabei, dass die Vorhöfe länger pulsieren, als die Kammern, die sich oft bei der Systole nicht vollständig entleeren. Nicht selten ist es so, dass kraftlose Kontraktionen des prall gefüllten Herzens auftreten, die jedoch den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen, bis das Herz schliesslich in Systole stehen bleibt.“

Freund erwähnt dann noch einige Kaninchenversuche, sagt aber nur kurz, dass sich bei diesen zunächst eine deutliche Veränderung der Herztätigkeit nicht konstatieren liess. Erst nach sechs Spritzen einer Lösung, die 0,025 auf 200

stark war, soll eine geringe Verlangsamung der Herzaktionen eingetreten sein. Eine Blutdrucksteigerung hätte nicht beobachtet werden können.

Die von Freund veröffentlichten Ergebnisse wurden von uns nachgeprüft. Es wurde aus diesem Grunde die Einwirkung des Giftes einmal auf das Froschherz beobachtet, dann aber auch an einem Kaninchen die Tätigkeit sämtlicher 4 Kammern des Herzens unter Einfluss des Giftes registriert. Ferner hatten wir uns auch die Aufgabe gestellt, eingehender das Verhalten des Blutdrucks und auch der Atmungsfähigkeit an Kaninchen zu prüfen. Bevor wir jedoch zu diesen Versuchen schritten, beobachteten wir die durch subkutane sowohl, wie durch subdurale Injektionen verursachten allgemeinen Vergiftungserscheinungen am Kaninchen.

Technische Bemerkungen zu den Versuchen.

Zum Studium der allgemeinen Giftwirkungen des Abyssinins wurde einem Kaninchen eine 10 %ige Lösung des Rohgifts unter die Bauchhaut gespritzt, ferner wurde einem Kaninchen nach Trepanation des Schädels gleichfalls 1 cbcm einer 10 %igen Lösung unter die Gehirnhäute injiziert.

Für die anderen Versuche wurde die graphische Methode verwandt, als Registrierapparat diente uns ein nach Ludwigs Angaben konstruierter. Zur Beobachtung der Abyssininwirkung auf das Herz kamen Frösche in der Weise zur Anwendung, dass die Herzspitze mit der bekannten Hebelvorrichtung in Verbindung gebracht wurde, die auf der rotierenden, berussten Trommel schreibt. Bei dem Vierkammerversuch verfuhren wir nach den Angaben Engelmanns. Nach Blosslegung des Herzens unter Zuhülfenahme der künstlichen Atmung wurde die Tätigkeit jeder einzelnen Kammer durch je eine Hebelvorrichtung auf die registrierende Trommel übertragen.

Zum Studium des Verhaltens des Blutdrucks wurde nach Einbringen einer Kanüle in eine Carotis der Versuchstiere der Puls mittelst eines Gad-Cowl'schen Blutwellenschreibers registriert. In drei Fällen wurde zugleich mit der Carotispulskurve die Atmungstätigkeit durch eine in die Trachea eingebundene Kanüle mittelst des Knoll'schen Atemkastens am freiliegenden Tier auf die Trommel übertragen.

In allen den Fällen, in welchen wir uns der graphischen Methode bedienten, wurde die Herz- resp. Atmungstätigkeit und der Carotispuls registriert, bevor das Abyssinin zur Anwendung gelangte. Der so gewonnene Teil der Kurve wurde als Ausdruck der normalen Verhältnisse angesehen.

Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen bei subkutaner Injektion des Abyssinins.

Einem Kaninchen wurde 1 cbcm einer 10 %igen Lösung unter die Bauchhaut gespritzt.

Ca. 22 Minuten nach der Injektion machte sich eine gewisse Unruhe an dem Tier bemerkbar. Während das Kaninchen vorher ruhig auf einem Fleck gesessen hatte, wechselte es jetzt beständig seinen Sitz, auch fielen krampfartige Kaubewegungen auf. Eine wesentliche Beeinflussung der Atmung wurde nicht beobachtet. Die Reflexe erschienen zunächst ziemlich unverändert, jedenfalls eher etwas herabgesetzt als erhöht. Die Unruhe und die Kaubewegungen hielten ca. 4 Minuten an, danach verharrte das Kaninchen in einer kauernden, zusammengeduckten Stellung, es machte entschieden den Eindruck eines kranken Tieres.

Ca. 36 Minuten nach der Injektion war wieder eine Unruhe in ähnlicher Weise, wie oben geschildert, an dem Tiere bemerkbar. Die allgemeine Unruhe liess nach einigen Minuten wieder nach, dagegen traten die Kaubewegungen jetzt häufiger

und anhaltender auf. Die Atmung blieb dabei immer unverändert. Eine vermehrte Schreckhaftigkeit oder sonstige Reflexsteigerungen konnten nicht konstatiert werden, im Gegenteil erschienen die Reflexe jetzt nicht unerheblich herabgesetzt.

Ca. 45 Minuten nach der Injektion wurde eine erneute Unruhe des Tieres beobachtet, ohne dass es indessen irgend welche auffallende Krampferscheinungen darbot, es blieben nur die Kaubewegungen bestehen. Das Kaninchen hob dann zu verschiedenen Malen den Kopf hoch in die Luft und machte einen sehr ängstlichen Eindruck. Dyspnoische Erscheinungen konnten nicht beobachtet werden. Die Atmungstätigkeit erschien im Gegenteil etwas langsamer und vertiefter. 5 Minuten später machte das Tier im Ganzen wieder einen ruhigeren Eindruck, nur die Kaubewegungen dauerten fort.

Ca. 60 Minuten nach der Injektion traten einige krampfhafte Schlingbewegungen auf, dann verfiel das Tier in einen auffallenden Schwächezustand. Eine Prüfung der Reflexe ergab wesentliche Herabsetzung derselben.

Nach einer weiteren Viertelstunde traten einige Brechbewegungen auf mit gleichzeitigem starken Urinabgang. Danach verharrte das Tier wieder in zusammengekauerter Haltung.

5 Minuten später wurde nochmals eine plötzliche starke Unruhe bemerkt. Das Tier machte angestrengte krampfhafte Laufbewegungen und verlor dabei in reichlicher Menge Kot. Ferner fiel dabei eine stark cyanotische Färbung der Ohren auf, die Venen waren stark erweitert. Sehr bald wurden die Laufbewegungen des Tieres schwächer, der Kopf sank herunter, wurde einige Male krampfhaft in die Höhe gerissen, fiel aber immer wieder zu Boden. Die Hinterbeine zeigten gleichfalls eine grosse Schwäche und vermochten den Körper nicht mehr zu tragen.

Ca. 92 Minuten nach der Injektion sank das Kaninchen dann plötzlich auf die Seite und stiess dabei einen heftigen Schrei aus. An den Vorderbeinen traten dann noch heftige Laufbewegungen auf, weniger heftige Bewegungen wurden auch an den Hinterbeinen beobachtet. Kurz darauf erschlafften zuerst die Hinterbeine, bald gefolgt von den Vorderbeinen. Die Reflexe waren ganz erloschen, das Tier war ad exitum gekommen.

Die sofortige Sektion liess noch eine schwache flimmernde Tätigkeit der Herzkammern anerkennen. Es kamen zuerst die Ventrikel zum Stillstand, kurze Zeit darauf dann auch die Vorhöfe. Alle Kammern waren stark mit Blut gefüllt, besoders aber der rechte Ventrikel und die Vorhöfe. Bis auf die Lungen waren sämtliche Organe stark mit dunklem, venösen Blut gefüllt.

Die Atmung war bis zu dem paralytischen Umsinken des Tieres ziemlich unverändert geblieben. Es folgten danach aber noch einige vereinzelte, zeitlich ziemlich bedeutend getrennte krampfartige Atemzüge, bei denen der Kopf weit ausgestreckt wurde.

Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen bei subduraler Injektion des Abyssinins.

Auch hier gelangte eine 10%ige Lösung des Rohgiftes zur Anwendung. Es wurde ebenfalls 1 ebem eingespritzt.

Schon sehr bald, ca. 2 Minuten, nach der Injektion war eine sehr starke Unruhe des Tieres wahrzunehmen, welcher tonische und klonische Krämpfe der gesamten Muskulatur folgten. Diese Krämple hielten ca. $^1/_2$ Minute an, dann wurden noch kurze Zeit anhaltende, krampfartige Laufbewegungen beobachtet, denen tonische Krämpfe der Hinterbeine folgten. Damit schien das Stadium der Exzitation beendigt. Zuerst

wurden die Hinterbeine gelähmt, der hintere Tierkörper neigte sich langsam zur Seite, schliesslich fiel das ganze Tier auf die Seite, ebenfalls unter heftigem Schreien. Das Kaninchen machte noch stossweise einige krampfhafte Inspirationen und kam dann, ca. 8 Minuten nach der Injektion, ad exitum.

Die Sektion ergab denselben Befund, wie bei dem vorgeschilderten Versuch. Die starke vasomotorische Lähmung der peripheren Gefässe wurde hier gleichfalls beobachtet. Die Atmung war von Anfang an ziemlich beschleunigt, eine Reflexsteigerung war auch hier nicht beobachtet worden.

Man könnte den Einwurf machen, dass bei der hier gewählten Form der subduralen Vergiftung die Erscheinungen nicht so sehr auf die spezifische Wirkung der zu untersuchenden Substanz zu beziehen seien, als vielmehr darauf, dass durch die Einführung einer dem Serum nicht ganz isotonischen Lösung Veränderungen in der Nervensubstanz herbeigeführt werden könnten. Indessen haben Landois, Bickel, Biedl und Kraus gezeigt, dass bestimmte Substanzen, Salze und andere Verbindungen, sich bei dieser Art der Anwendung als different gegen das Nervensystem, andere aber bei der gleichen Anordnung als indifferent erweisen, mag man nun die betreffenden Körper in Pulverform oder mag man sie in Lösungen von beliebigem Konzentrationsgrad in den Duralsack einführen.

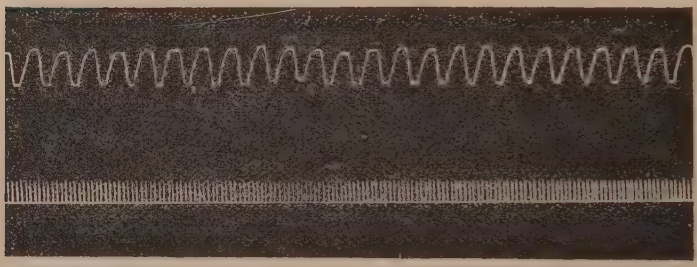
Bei dieser Art der Untersuchung haben wir es also jedenfalls mit einer pharmakologischen Methode zu tun, die uns gestattet, in einer bestimmten Weise das physiologische Verhalten verschiedener Substanzen zu charakterisieren. Der Einwand Bruno's, dass es eine ganze Reihe von chemischen Verbindungen gäbe, die bei der eben genannten Anwendung das gleiche Krankheitsbild hervorrufen und dass darum diese Methode für die toxikologische Prüfung ungeeignet sei, ist daher hinfällig.

Die Wirkung des Abyssinins auf die Herztätigkeit.

Um die Wirkung des Abyssinins auf das Herz und seine Tätigkeit zu prüfen, wurde zunächst Froschherzen in situ das Gift aufgeträufelt. In einem Falle gelangte eine 10% Lösung zur Anwendung und von diesem stammen auch die Kurvenausschnitte (Fig. 1—1b).

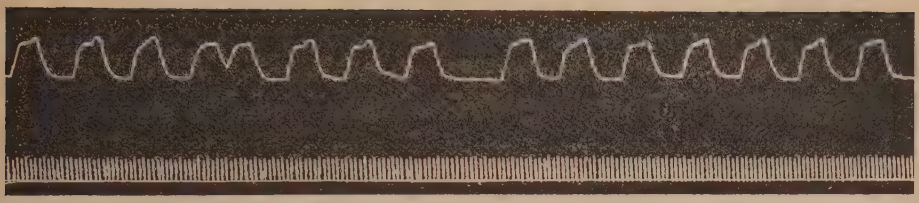
Nachdem in der schon erwähnten Weise der von uns als normal angesehene Teil der Kurve gewonnen war (Fig. 1),

Fig. 1.



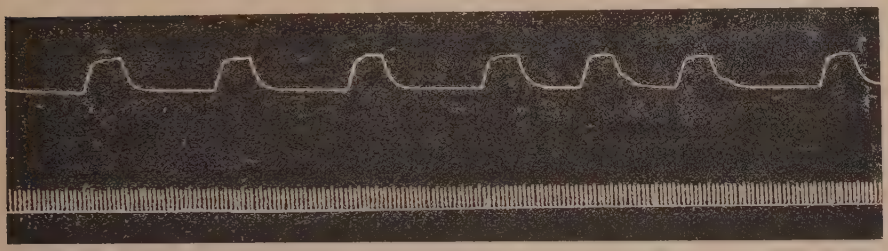
wurde ein Tropfen des Giftes auf das Herz aufgeträufelt. Rythmus und Energie der Herzkraft wurden während einer Beobachtungsdauer von ca. 5 Minuten nicht bemerkenswert beeinflusst. Nachdem darauf ein zweiter Tropfen verabfolgt worden war, veränderte sich das Bild nach weiteren 5 Minuten auffallend. Trotz starker Irregularität der Herztätigkeit, welche sowohl den Rythmus, als auch die Energie der Herzschläge betraf, liess sich eine deutliche Neigung der Herzaktion zur Verlangsamung erkennen. Nach Applikation eines dritten Tropfens war die Verlangsamung ausgesprochener, und zwar war die Systole um $^3/_5$ Sekunde, die Diastole um $^4/_5$ Sekunde verlängert (Fig. 1a).

Fig. 1a.



Die Bradykardie ging mit einer nur äusserst geringen Vermehrung der Energie der Herzschläge einher. Es wurden noch einmal stärkere peristaltische Bewegungen des Froschherzens beobachtet; die entstehende Bradykardie nahm aber dann im weiteren Verlauf des Versuchs zu, wie Fig. 1b das deutlich zeigt.

Fig. 1b.



Dieser Kurvenausschnitt stellt die Herzaktion nach Verabfolgung des 4. Tropfens dar. Die Systole ist hier um $^1/_5$ Sek., die Diastole um $^{19}/_5$ Sekunde verlangsamt. Es bringt dieser Kurvenabschnitt aber noch etwas anderes ganz anschaulich zur Darstellung, was schon während der sich entwickelnden Bradykardie auffiel. Es scheint nämlich offenbar während der systolischen Phase die Verlangsamung der Herzaktion im wesentlichen durch ein längeres Verharren des Herzens im Kontraktionszustand bedingt zu sein. Die Zeit vom Ende der

Diastole bis zur maximalen Kontraktion, wie sie sich in der Kurve jedesmal durch den Wellenanstieg markiert, scheint dabei wenig verändert zu sein, denn der Anstieg ist nahezu eben so steil, wie unter normalen Verhältnissen. In der diastolischen Phase der Herzaktion ist ebenfalls ein längeres Verharren des Herzens in dilatiertem Zustande zu erkennen. Hier aber scheint auch die Zeit vom Ende der Systole bis zur maximalen Erweiterung des Herzens verlangsamt zu sein. Während diese sich unter normalen Verhältnissen fast senkrecht in der Kurve markierte, zeigte sie jetzt einen mehr bogenförmigen Abfall.

Während der weiteren Dauer des Versuchs wurde die Bradykardie immer noch ausgesprochener, auch die Energie der Herzschläge nahm ab, wenn auch nicht in dem Masse wie der Rythmus. Allmählich traten die Herzkontraktionen immer seltener auf und wurden offenbar immer schwächer. Schliesslich wurde die Herztätigkeit so geschwächt, dass die nun folgenden kraftlosen Kontraktionen den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermochten. Die Inspektion des Herzens liess den Ventrikel verhältnismässig klein, die Vorhöfe dagegen gross und blasenförmig dilatiert erscheinen. Sowohl der Ventrikel wie die Vorhöfe arbeiteten noch. Schliesslich blieb zuerst der Ventrikel stehen, während die Vorhöfe sich offenbar noch abmühten, das stark in ihnen aufgestaute Blut zu bewältigen. Doch waren ihre Kontraktionen zu schwach, das Blut in den Ventrikel zu entleeren. Sie blieben dann gleichfalls bald nach dem Ventrikel stehen. Auch der Ventrikel erschien am Schluss etwas erweitert, die Sektion ergab, dass auch er mit Blut gefüllt war, wenn auch bei weitem nicht in dem starken Masse wie die Vorhöfe. Die Wände des Ventrikels waren ziemlich hart, er war offenbar in Systole stehen geblieben, seine letzten kraftlosen Kontraktionen waren aber nicht mehr imstande gewesen, das ihm von

den Vorhöfen reichlich gelieferte Blut ganz zu entleeren. Die Vorhöfe waren sichtlich diastolisch zum Stillstand gekommen.

Im wesentlichen analog dem geschilderten Versuche verliefen zwei weitere, bei denen eine 2%ige Lösung des Abyssinins verwandt worden war, nur dass das Gift in dieser stärkeren Verdünnung seine Wirksamkeit entsprechend langsamer entfaltete. Das Herz wurde hier gleichfalls in der Weise beeinflusst, dass Rythmus und Energie seiner Tätigkeit abnahmen bis zum systolischen Ventrikelstillstand und diastolischem Stillstand der Vorhöfe. Diese kontinuierlich zunehmende Insufficienz des Herzmuskels wurde hier aber nicht, wie in dem Vorversuche durch peristaltische Bewegungen des Herzens unterbrochen.

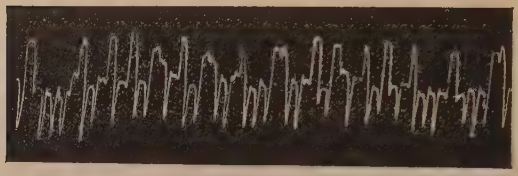
Es bestätigen also im wesentlichen diese Versuche die Erscheinungen, welche Freund am Froschherzen beobachtet hat.

Des weiteren wurde nun von uns das Verhalten der einzelnen Kammern unter Einfluss des Abyssinins an einem Kaninchen geprüft. Fig. 2—2e stellen Ausschnitte aus den gewonnenen Kurven dar. Es wurde dem Kaninchen immer 1 ccm einer 10%igen Lösung unter die Bauchhaut gespritzt. Fig. 2 stellt wiederum den normalen Teil der Kurve dar.

Nach der ersten Injektion von 1 ccm war ein Abweichen von der Norm nicht zu bemerken, desgleichen auch noch nicht nach der zweiten Injektion. Erst nach der dritten Spritze konnte eine geringe Verlangsamung der Herztätigkeit konstatiert werden (Fig. 2a).

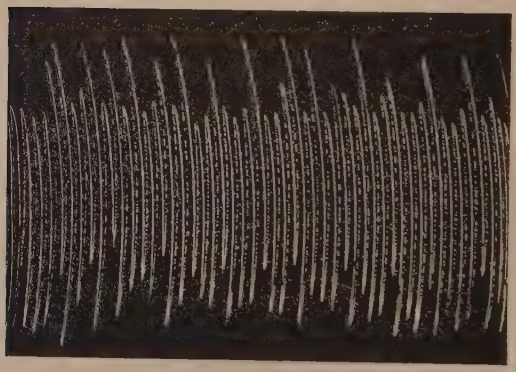
Mit dieser geringen Verlangsamung ging zugleich schon eine deutliche Abnahme der Energie der einzelnen Kammerpulse einher. Während letzteres an den Ventrikeln deutlicher in die Erscheinung trat, verteilte sich die Verlangsamung ziemlich gleichmässig auf alle Kammern. Dieser Zustand hielt dann

Fig. 2.

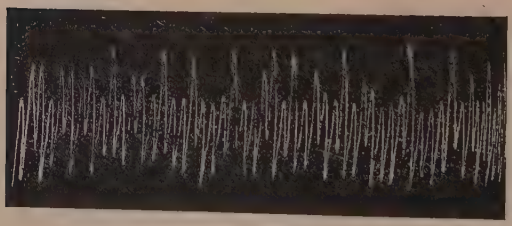


Rechter Vorhof.

Linker Vorhof.



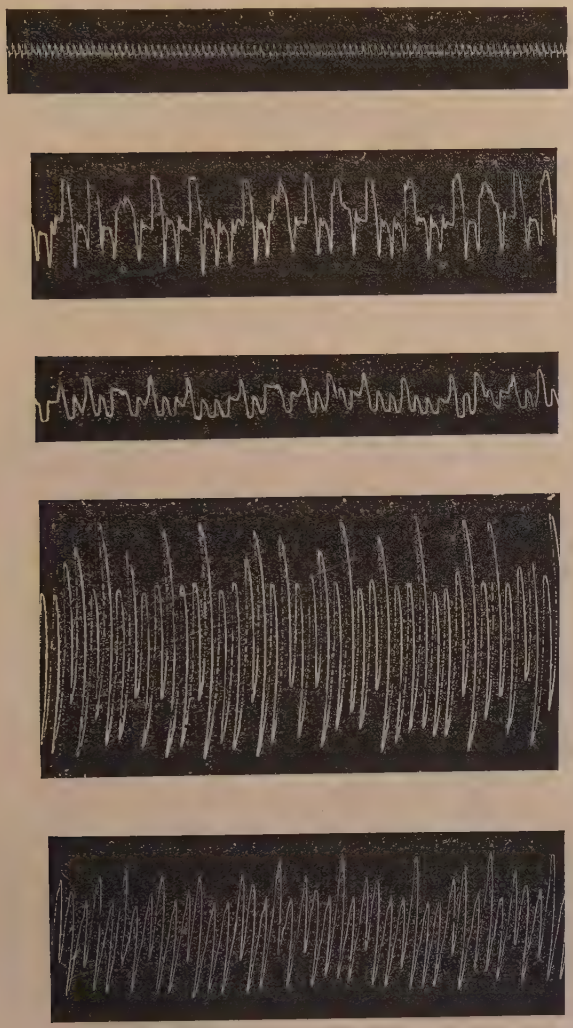
Rechter Ventrikel.



Linker Ventrikel.

auch nach der 4. und 5. Injektion ziemlich unverändert an, nahm aber nach der 6. Spritze noch etwas zu (Fig. 2b).

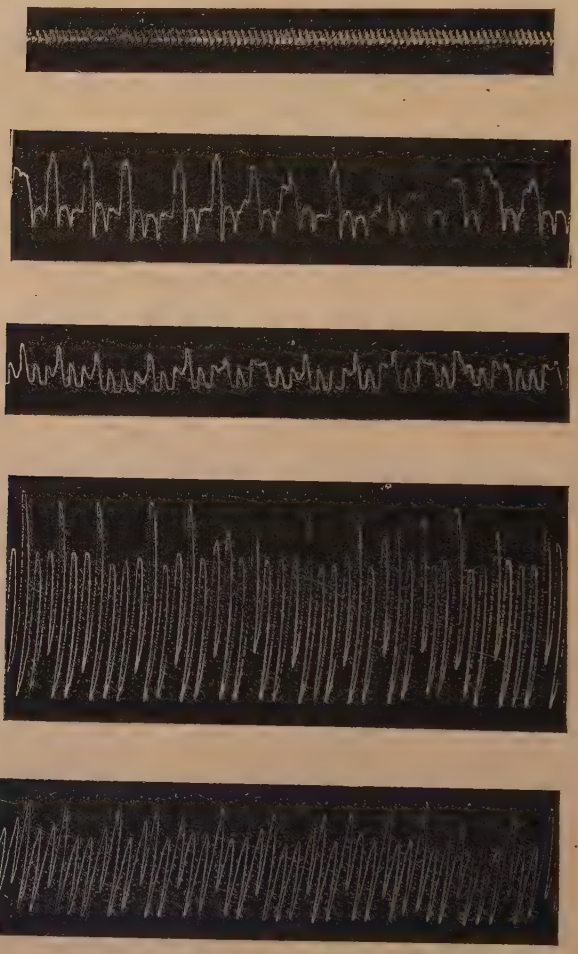
Fig. 2a



Nach der 7. Injektion trat eine ziemlich starke Arythmie auf, der dann aber eine ganz ausgesprochene Bradykardie folgte. Zugleich wurde eine erneute starke Abnahme der

Energie, ganz besonders der Ventrikel, aber auch der Vorhöfe beobachtet. Auch der Rythmus der Ventrikel war schneller und stärker beeinflusst, als der der Vorhöfe (Fig. 2c).

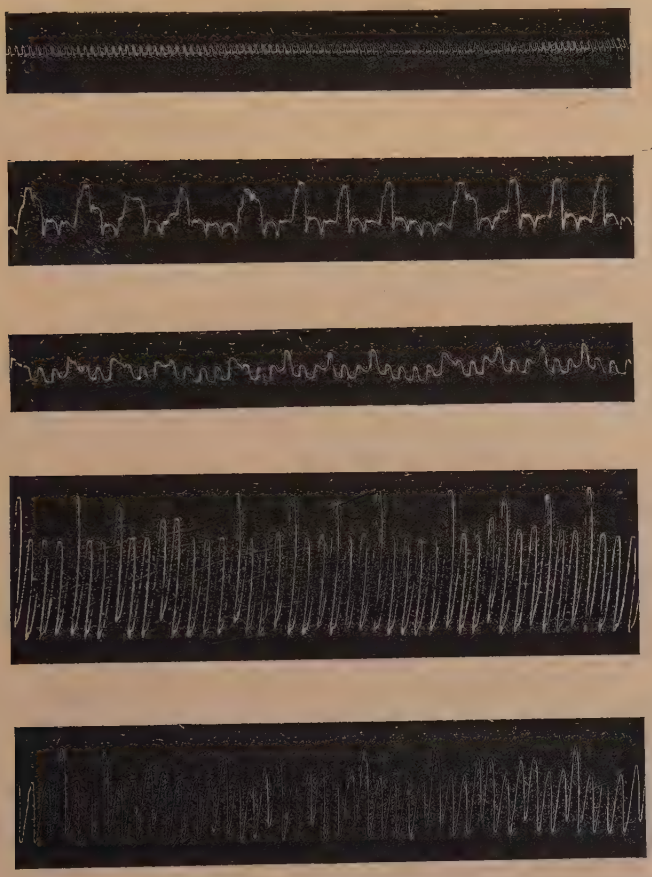
Fig. 2b.



Nach der 8. Injektion wurde nochmals eine starke Arythmie bemerkt. Die Bradykardie nahm darauf immer mehr zu, die Energie der Kammerpulse immer mehr ab. Am schnellsten erschienen die Ventrikel zu erlahmen (Fig. 2d).

Bald nach der zehnten Injektion hörte zuerst der linke Vorhof, dann der rechte und linke Ventrikel und zuletzt der rechte Vorhof auf zu zeichnen (Fig. 2e).

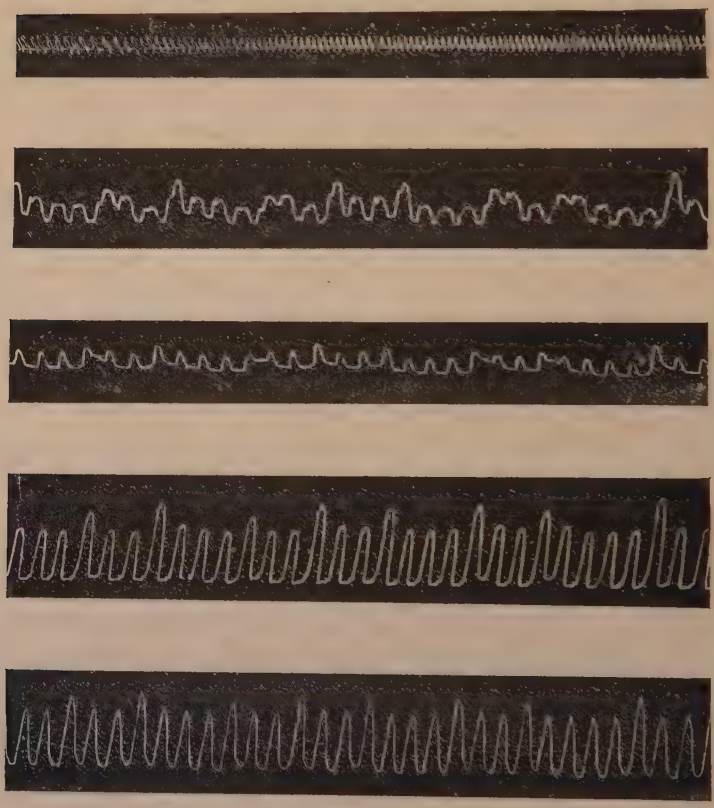
Fig. 2c.



Die Inspektion des Herzens liess hier ebenfalls noch kraftlose Kontraktionen der stark gefüllten Kammern erkennen. Bald aber war an den Ventrikeln nur noch ein ganz schwaches Flimmern zu sehen und schliesslich blieben sie stehen. Auch

die Pulse der Vorhöfe wurden immer schwächer und auch sie kamen bald nach den Ventrikeln zum Stillstand. Die Sektion des Herzens ergab ziemlich stark mit Blut gefüllte Kammern. Besonders stark waren die Vorhöfe dilatiert und ebenso der

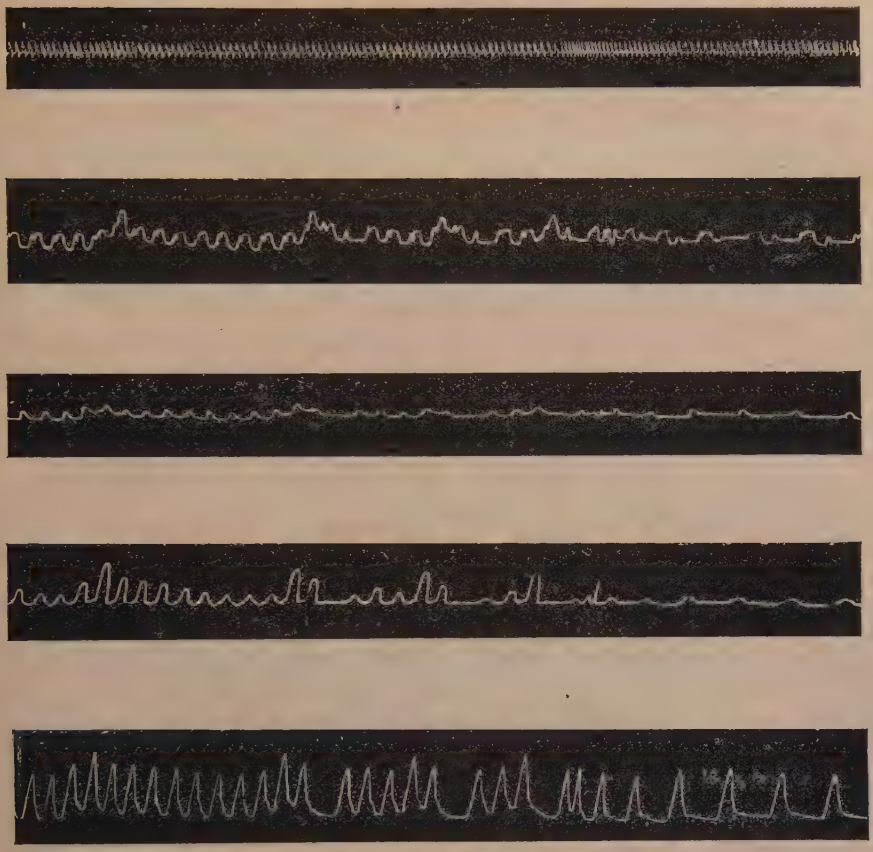
Fig. 2d.



rechte Ventrikel. Auch der linke Ventrikel war nicht unerheblich erweitert, seine Wände ziemlich schlaff. Sowohl die Beobachtung des Herzstillstandes als dieser Befund liessen einen systolischen Tod der Ventrikel am Kaninchen zum mindesten zweifelhaft erscheinen.

Bei diesem Versuch war ebenfalls die stark cyanotische Färbung der Ohren auffallend, ebenso waren auch bei diesem

Fig. 2e.

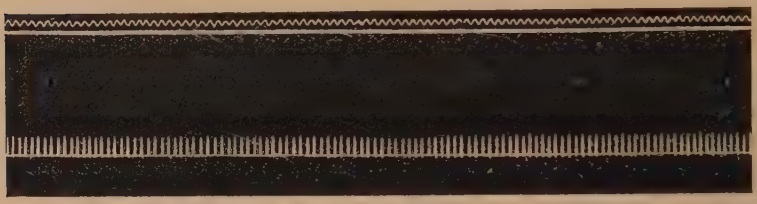


Tier sämtliche Organe stark mit dunklem venösen Blut angefüllt.

Die Wirkung des Abyssinins auf Zirkulation und Blutdruck.

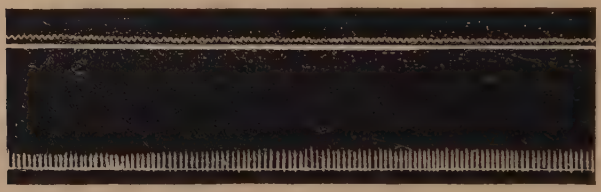
Es wurden an 6 Kaninchen Versuche angestellt. Jedem wurde immer 1 cbcm einer 2%igen Lösung unter die Bauchhaut gespritzt. Fig. 3 — 3b stellen die Ausschnitte aus der gewonnenen Kurve des einen Versuchs dar. Wiederum zeigt Fig. 3 den als normal angenommenen Teil der Kurve.

Fig. 3.



Nach Injektion des ersten cbcm war zunächst noch keine bemerkenswerte Veränderung wahrzunehmen. 4 Minuten nach der zweiten Spritze, die ca. 10 Minuten später verabfolgt worden war, sank der Blutdruck deutlich. (Fig. 3a).

Fig. 3a.

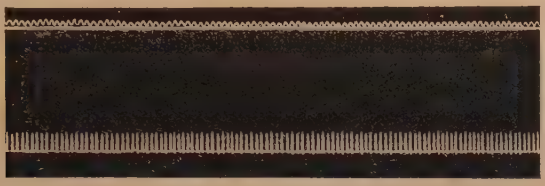


Kurz nach der folgenden Injektion fiel der Blutdruck wieder um ein geringes (Fig. 3b)

Fig. 3b.

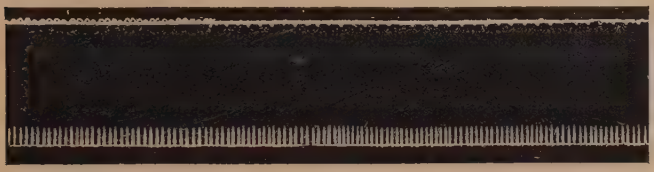
Die Blutdruckkurve kam nun der Abcisse schon sehr nahe. Nach der vierten Injektion war der Blutdruck schon soweit gesunken, dass die Wellentäler der Kurve der Abscisse aufsassen (Fig. 3c).

Fig. 3c.



Auch weiterhin wurde ein stetiges Sinken des Blutdrucks beobachtet. Nach den zwei folgenden Spritzen fiel die Kurve bereits mit der Abscisse zusammen (Fig. 3d), nach der sechsten

Fig. 3d.

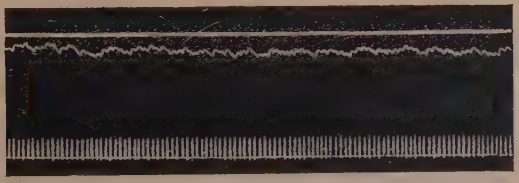


Injektion lag sie unterhalb der Abscisse (Fig. 3e) um dann

Fig. 3e.

immer noch weiter zu fallen (Fig. 3f).

Fig. 3f.



Während eine Verminderung der Herzschläge bereits vorher auch in dieser Kurve deutlich zum Ausdruck gelangte, wurde eine Abnahme der Energie der Herztätigkeit erst nach der sechsten Injektion bemerkt. Fig 3e und 3f zeigen, wie in der Kurve der Höhenunterschied zwischen Wellenberg und Wellental ein erheblich geringerer geworden ist, d. h. die Energie der Carotis-Pulse haben abgenommen, das Herz wurde insufficient. Noch deutlicher ist letzteres zugleich mit dem noch stärkeren Abfall des Blutdrucks in Fig. 3g und 3h zum Ausdruck gekommen, die die Pulskurve nach der neunten bezw. nach der elften Injektion darstellen.

Fig. 3g.

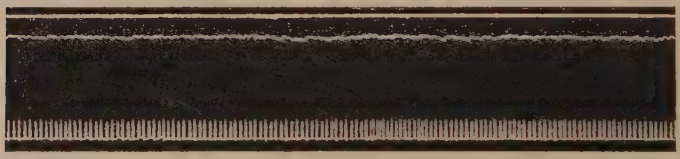


Fig. 3h zeigt die Carotispulskurve ausserdem noch gerade in dem Moment, in welchem der Blutwellenschreiber aufhörte zu zeichnen.

Fig. 3h.

Die anderen Versuche zeigten annähernd das gleiche Verhalten der Carotispulskurve. Eine wesentliche Blutdrucksteigerung wurde bei keinem der Versuche bemerkt. In allen kam deutlich das mit der continuierlichen Zunahme der Insufficienz des Herzmuskels einhergehende Sinken des Blutdruckes zum Ausdruck.

Die Wirkung des Abyssinins auf die Atmung.

In drei Fällen wurde zugleich mit der Blutwellenkurve am Kaninchen die Atmungskurve aufgenommen. Fig. 4—4c stellen Abschnitte aus einer der gewonnenen Kurven dar.

Fig. 4.

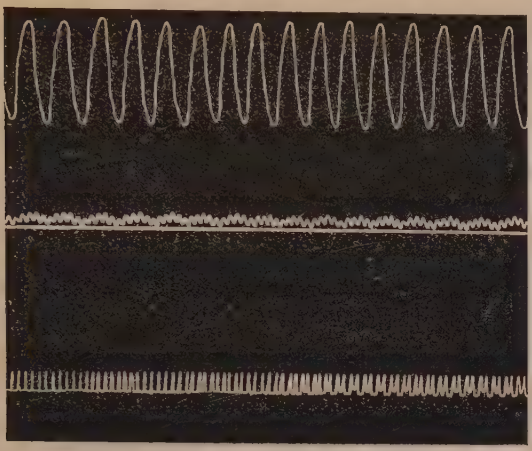


Fig. 4a.

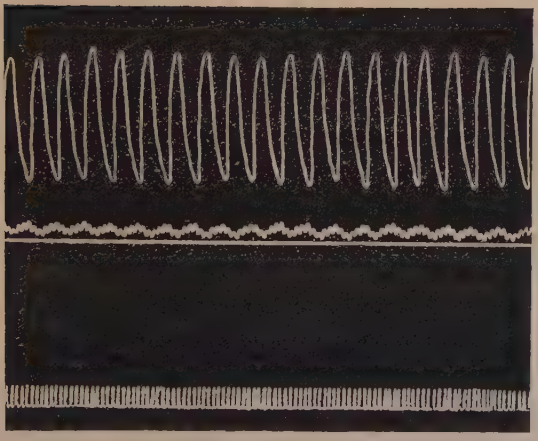


Fig. 4b.

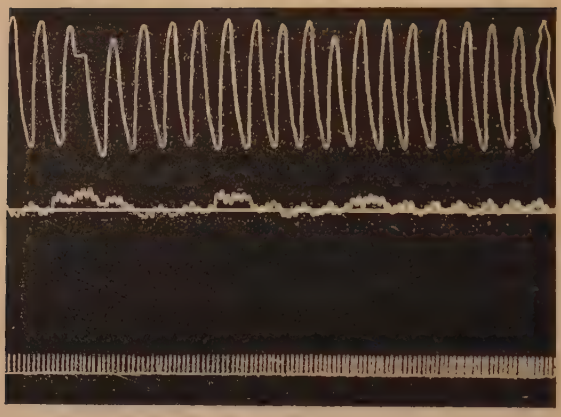
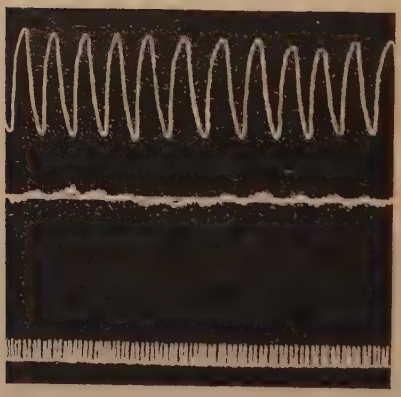


Fig. 4c.



Dieser Versuch sowohl, dem diese Kurvenausschnitte entnommen sind, als die beiden anderen lassen keine Beeinflussung der Atmung durch das Abyssinin erkennen.

Bei jedem Kaninchenversuch wurde die Sektion des Herzens vorgenommen und übereinstimmend das gleiche, bereits geschilderte Bild gefunden.

Welche Lehren können aus den vorstehenden Versuchen zur Deutung der Abyssininwirkungen gezogen werden?

Fassen wir die Erscheinungen, welche wir bei den Vergiftungsversuchen auftreten sahen, noch einmal zusammen, so können wir sagen, dass das Abyssinin am Warmblüter zunächst allgemein betrachtet, eine Lähmung der gesamten Muskulatur, insonderheit des Herzmuskels, herbeiführt. Nach dem Excitationsstadium, das bei subcutaner Injektion des Abyssinins sich im wesentlichen nur in einer gewissen Unruhe und Aengstlichkeit des Kaninchens dokumentiert ohne schwerere Krampferscheinungen und ohne Reflexsteigerungen, folgt das Stadium der Lähmung, das an den Hinterbeinen beginnend, die ganze Körpermuskulatur und das Herz befällt.

Bei der subduralen Injektion des Abyssinins entfaltet es seine Wirkung unvergleichlich schneller. Hier werden sowohl tonische wie klonische Krämpfe der gesamten Muskulatur während des Excitationsstadiums beobachtet, das dann schnell zu den gleichen Lähmungserscheinungen übergeht, die wir bei der subkutanen Injektion sahen.

Die Versuche zum Studium der Herztätigkeit unter dem Einfluss des Abyssinins lieferten an den Fröschen im wesentlichen dieselben Resultate, wie Freund sie beschrieben hat. Wir möchten aber auf Grund der von uns gewonnenen Kurven noch bemerken, dass bei der auftretenden Bradykardie weder im Beginn noch später eine wesentliche Vergrösserung der Pulse auftritt. Die Veränderung der Herztätigkeit besteht im Gegenteil ausser der starken Verlangsamung der Herzschläge in einer kontinuirlichen Herabsetzung der Energie des Herzens.

Die Beobachtung Freund's, dass zuerst der Ventrikel in Systole, dann die Vorhöfe in Diastole stehen bleiben, wurde für Frösche durch unsere Versuche bestätigt.

Bei den Kaninchenversuchen konnten wir uns im Gegensatz zu den Versuchen an Fröschen nicht von einem systolischen Stillstand der Ventrikel überzeugen.

Der Vierkammerversuch am Kaninchen lässt erkennen, dass die Ventrikel schneller und in stärkerem Maasse von dem Abyssinin beeinflusst werden als die Vorhöfe. Am längsten widersteht offenbar, soweit sich dies nach dem einen Versuch sagen lässt, der rechte Vorhof der starken Wirkung. Dies äussert sich sowohl in der Verlangsamung des Rythmus als in der Abnahme der Energie der einzelnen Kammerkontraktionen.

Die von uns aufgenommenen Carotispulskurven bestätigen die Beobachtung Freund's, dass eine beachtenswerte Blutdrucksteigerung unter Einwirkung des Abyssinins nicht stattfindet. Sie zeigen vielmehr ein continuierliches Sinken des Blutdrucks.

Die Atmungskurven weisen eine wesentliche Beeinflussung durch das Abyssinin nicht auf und bestätigen damit nur, was durch das gröbere Mittel der Inspektion bei dem einfach subkutan vergifteten Kaninchen beobachtet worden war.

Was die Lähmung der Muskulatur durch das Abyssinin anlangt, möchten wir noch bemerken, dass eine elektrische Reizung der Muskeln vom Nerven aus auch nach dem Herzstillstand ein deutliches Reagieren der Muskeln erkennen liess. Die Lähmung der Muskulatur beruht also nicht darauf, dass die peripheren Nerven oder ihre Endplatten gelähmt werden, sondern muss zentralen Ursprungs sein.

In seinen Vergiftungserscheinungen ist demnach das Abyssinin den anderen, bereits erforschten Herzgiften an die Seite zu stellen. Die Verlangsamung der Herztätigkeit, die kontinuierliche Abnahme der Energie der Herzarbeit bis zum Stillstand und die Herabsetzung des Blutdrucks lassen erkennen, dass wir es mit einem starken, herzlähmenden Gift zu tun haben.

Bemerkenswert erscheint uns, dass das Abyssinin am Kaltblüter einen sicherlich systolischen Ventrikelstillstand hervorruft, während ein solcher für das Warmblüterherz durch unsere Versuche nicht erwiesen erscheint.

Weiterhin möchten wir noch die an allen Kaninchen unter Einwirkung des Abyssinins beobachtete vasomotorische Lähmung der peripheren Gefässe betonen.

Die Frage einer etwaigen Verwendung des Abyssinins als Heilmittel kann auf Grund dieser Untersuchungen noch nicht beantwortet werden. Immerhin halten wir die Möglichkeit einer solchen Verwendung des Abyssinins nicht für ausgeschlossen, da es offenbar in mehr als einer Beziehung der Digitalis und dem Strophantin nahe steht, und behalten uns weitere Untersuchungen dieser Richtung vor.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht. Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Brieger für die freundliche Ueberlassung des Themas und Herrn Privat-Dozent Dr. Bickel für die liebens-Anleitung bei den Versuchen und Ueberlassung der Apparate meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

Rother, Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters, Dissertation Strassburg 1891.

R. Freund, Ueber Abyssinin und sein Vergleich mit einigen Digitalispräparaten, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1905.

M. Krause, Vergleichende Untersuchungen über Pfeilgift-Glykoside und andere Glykoside der Digitalisgruppe mit Hilfe der Brechungs-Exponenten und der Dispersion, Zeitschrift für experiment. Pathologie und Therapie 1905.

Brieger & Krause, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch-Ostafrika. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 1903.

Brieger, Ueber Pfeilgifte aus Deutsch-Ostafrika, Berliner klinische Wochenschrift 1902, Nr. 13

L. Lewin, Die Pfeilgifte, Berlin; Georg Reimann 1894.

Bruno, Ueber die Injektion von Giften ins Gehirn, Deutsche medizinische Wochenschrift 1899.

Biedl & Kraus, Ueber eine bisher unbekannte toxikologische Wirkung der Gallensäuren auf das Zentral-Nervensystem, Zentralblatt für innere Medizin 1898.

Bickel, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Cholaemie, Wiesbaden 1900.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, William Kölle, am 10. Juli 1880 als Sohn des Bergwerksdirektors Gustav Kölle, zu Kedabeg im Kaukasus, Russland.

Ich bin preussischer Untertan und evang.-luth. Religion.

Von Ostern 1889 an besuchte ich das Kgl. Kaiserin-Augusta-Gymnasium zu Charlottenburg, das ich Ostern 1900 mit dem Zeugnis der Reife verliess.

Ich studierte darauf Medizin, und zwar ein Semester in Berlin, 2 Semester in Tübingen, 1 Semester in Heidelberg und 6 Semester in Kiel. Am 8. August 1905 beendigte ich in Kiel mein Staatsexamen.

Am 1. Oktober 1905 trat ich darauf als Medizinalpraktikant in die Hydrotherapeutische Anstalt der Universität zu Berlin ein und bin dort seit dem 1. Mai als Assistent tätig.

Was meine Militärpflicht anlangt, so gehöre ich dem Landsturm mit der Waffe an.